

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Februar 2003 (20.02.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/014068 A1

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: C07C 255/16,
C07D 319/06, C07F 7/18, C07C 253/30, C07D 301/02

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/08730

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. August 2002 (05.08.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 38 347.9 3. August 2001 (03.08.2001) DE

(81) Bestimmungsstaaten (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Anmelder: SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT
[DE/DE]; Müllerstr. 178, 13353 Berlin (DE).

Veröffentlicht:
— mit internationalem Recherchenbericht

(72) Erfinder: WESTERMANN, Jürgen; Schwalbacher Str. 7, 12161 Berlin (DE). PETROV, Orlin; Friedrichshaller Str. 7b, 14199 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes; Grottkauer Str. 55, 12621 Berlin (DE).

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

BEST AVAILABLE COPY

WO 03/014068 A1

(54) Title: PROTECTED 3,5-DIHYDROXY-2,2-DIMETHYL-VALERONITRILES FOR THE SYNTHESIS OF EPOTHILONES AND DERIVATIVES AND METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF

(54) Bezeichnung: GESCHÜTZTE 3,5-DIHYDROXY-2,2-DIMETHYL-VALERONITRILE FÜR DIE SYNTHESE VON EPOTHILONEN- UND DERIVATEN UND VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG UND DIE VERWENDUNG

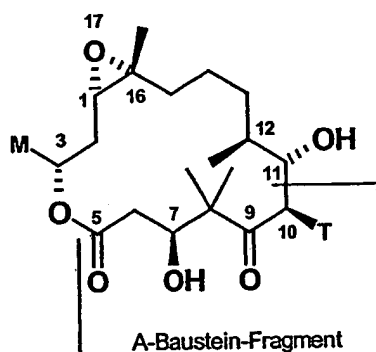
(57) Abstract: The invention relates to 3,5-dihydroxy-2,2-dimethyl-valeronitriles for the synthesis of epothilone and epothilone derivatives and a method for producing said novel intermediate products in the synthesis and the use thereof in the production of epothilones or epothilone derivatives.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft 3,5-Dihydroxy-2,2-dimethyl-valeronitrile für die Synthese von Epothilon- und Epothilonderivaten und Verfahren zur Herstellung dieser neun Zwischenprodukte in der Synthese und die Verwendung zur Herstellung von Epothilonen oder Epothilonderivaten.

Geschützte 3,5-Dihydroxy-2,2-dimethyl-valeronitrile für die Synthese von Epothilonen- und Derivaten und Verfahren zur Herstellung und die Verwendung

Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, das heißt neue Zwischenprodukte und Verfahren zu deren Herstellung und die Verwendung. Das Verfahren zur Herstellung neuer Zwischenprodukte geht von kostengünstigen Ausgangsmaterialien aus, liefert die Zwischenprodukte in hohen Enantiomerenreinheiten, in hoher chemischer Reinheit, in guten Ausbeuten und erlaubt die großtechnische Herstellung.

Die Erfindung wird bei der Synthese des Bausteins A von natürlichen und synthetisch modifizierten Epothilonen oder Derivaten verwendet. Epothilone sind 16 gliedrige Macrolidringe, die aus Kulturen des *Myxobacterium Sorangium Cellosum* isoliert wurden und sind Vertreter einer Klasse von vielversprechenden Antitumormitteln, die als wirksam gegen eine Reihe von Krebslinien getestet wurden. Eine Übersicht zu den Synthesen ist von J. Mulzer et al. in J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467 beschrieben worden.

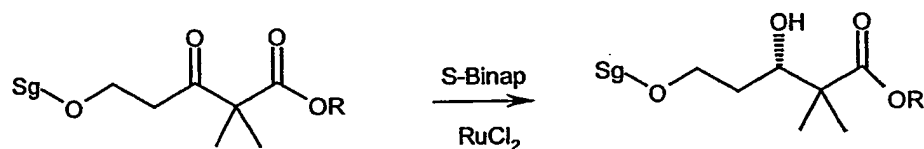


In der Literatur sind neben den natürlichen Epothilonen eine Vielzahl synthetischer Epothilonderivate beschrieben, die zum größten Teil innerhalb der Reste M und T variieren. M steht hier meistens für einen heterocyclischen Rest. Die meisten Synthesen der natürlichen Epothilone und der Synthetischen Epothilonderivate benutzen das A-Baustein-Fragment, welches die Kohlenstoffome C₅ – C₁₀ im Macrolid darstellen. Innerhalb dieses Bausteines A (s.u.) ist C₁ das C₅ im Macrolid und C₆ das C₁₀ im Macrolid, usw.

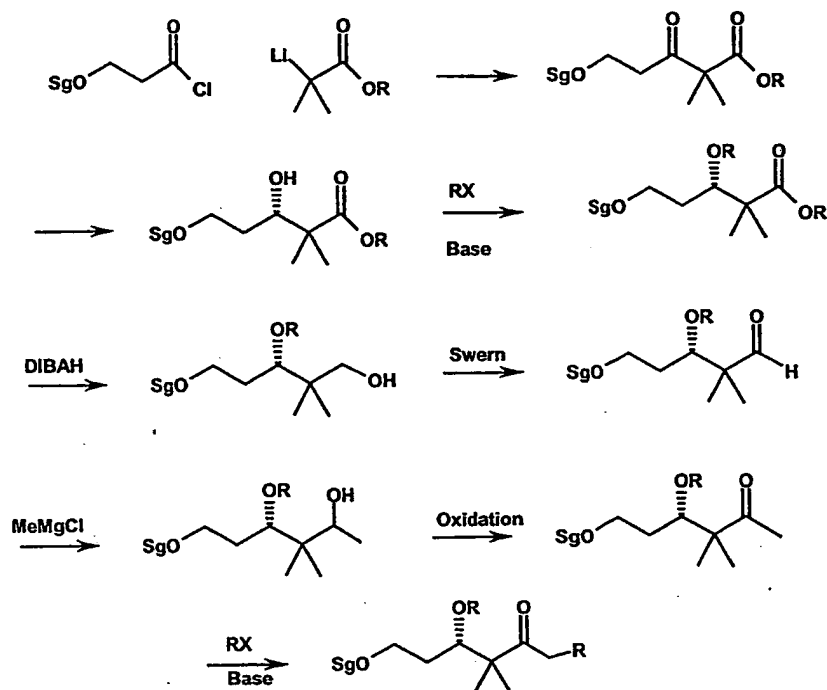


Hierbei steht T für einen C1-C4 Alkyl oder Alkenyl-Rest, Sg1 und Sg2 stehen für dem Fachmann geläufige Schutzgruppen, wie z.B. die TBDMS-Gruppe.

Eine mögliche Herstellung des A-Bausteins wird beispielsweise in der WO00/58254 beschrieben. Darin wird eine Synthese aus β -Ketoestern offenbart, die in mehrstufigen Sequenzen in den Baustein A überführt werden können. Die Chiralität wird durch eine asymmetrische Hydrierung eines β -Ketoesters nach Noyori eingeführt :



Die Umwandlung der Estergruppe in ein Keton ist hierbei nur mittels einer mehrstufigen Sequenz realisierbar. Dabei wird nach einem Schutz der 1 und 3-Hydroxygruppe die Estergruppe (C-5 Atom) zum Alkohol reduziert, die Oxidation zum Aldehyd erfolgt, die Grignardaddition eines Alkylrestes mit einer Alkylmagnesium bzw. Alkyl lithiumverbindung liefert einen sekundären Alkohol, der anschließend oxidiert wird. Um von dem Ester zum Keton zu gelangen, sind insgesamt 8 Schritte erforderlich. Die direkte Umsetzung eines Esters ist nicht selektiv, da das intermediär hergestellte Produkt weiterreagiert. Das folgende Schema zeigt den gesamten Syntheseweg :



Von B. Paniker et al. wird in Tetrahedron 2000, 56, 78-59-7868 eine Methode zum Aufbau des Bausteins A beschrieben. Dort wird beschrieben, dass die Aldolreaktion mit einem chiralen Baustein eine wenig selektive Reaktion liefert. Über den Umweg eines N-Methylthioacetyl-oxazolidinons wird die Synthese des chiralen C3-Atoms in einer mehrstufigen Sequenz mit verbesserter Diastereoselektivität mittels einem Borenolat beschrieben. Zur Erzielung brauchbarer Diastereoselektivitäten ist eine Methylthiosubstitution erforderlich; der Thioether wird nach der Aldolreaktion abgespalten.

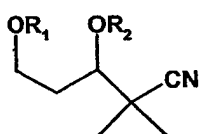
Weiter ist dem Stand der Technik (R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. (2001), 3(14), 2221-2224) eine Sequenz zu entnehmen, bei der ein Phenylester für die Grignard-Reaktion verwendet wird. Die dabei erzielte Ausbeute wird mit 77 % angegeben. In dem von A. Fürstner, in Chem. Comm. 2001, 1057-1059 beschriebenen Beispiel werden 67 % Ausbeute erreicht. Diese Ausbeuten der Grignard-Reaktion aus dem Stand der Technik sind deutlich niedriger als diese der vorliegenden Erfindung.

In J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467 wird weiter eine asymmetrische Synthese eines β -Ketoesters beschrieben, wobei eine Variante in asymmetrischer Form als Aldolreaktion durchgeführt wird. Als Katalysator wird bei dieser Methode D-Ts-Valin verwendet, das sich

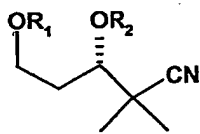
aus der teuren Aminosäure D-Valin herstellen lässt. Diese Methode liefert einen ee-Wert von 90%. Ein weiteres Beispiel dazu wird von R. E. Taylor, Y. Chen, Org. Lett. (2001), 3(14), 2221-2224 als eine asymmetrische Aldolreaktion beschrieben, bei der die Ausbeute 71% beträgt.

Eine weitere Methode zur Herstellung eines doppelt TBDMS-geschützten A-Baustein-Ethylketons wird schließlich von Nicolaou in Chem. Eur. J. 2000, 6, 2783-2800 beschrieben.

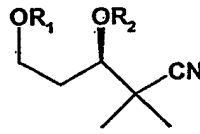
Die vorliegende Erfindung beinhaltet die Aufgabe ein universell einsetzbares Ausgangs-Intermediat der allgemeinen Formel I sowie der optisch reinen Antipoden der allgemeinen Formeln Ia, Ib herstellen zu können.



(I)



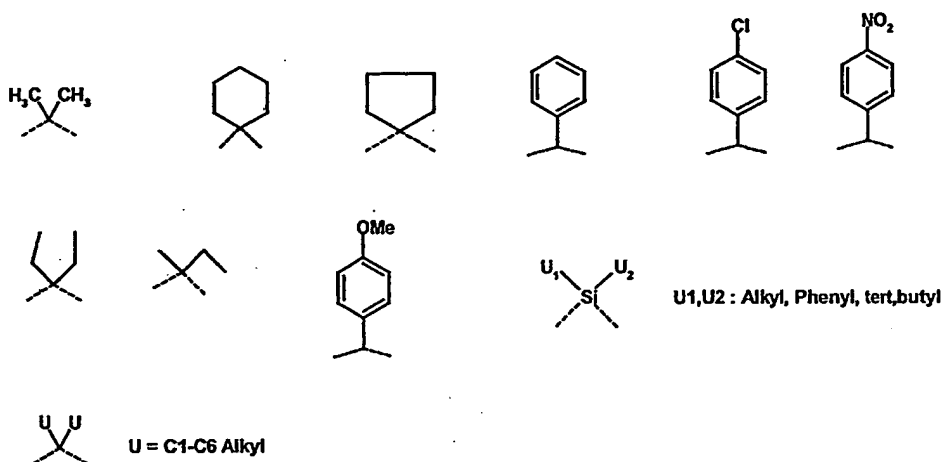
(Ia)



(Ib)

worin R1, R2 gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine dem Fachmann geläufige Alkoholschutzgruppe beispielsweise Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

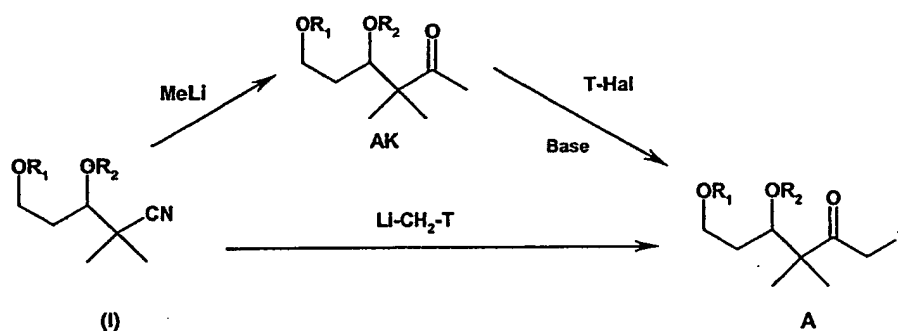
oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind und für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



stehen,

um A-Baustein-Fragmente für Epothilon-Totalsynthesen herzustellen.

Hierzu setzt man Verbindungen der allgemeinen Formel I wie nachfolgend beschrieben um :



Die Umsetzungen von Verbindungen der allgemeinen Formel I, sowie deren Antipoden Ia, Ib zu den Ketonen AK erfolgen mit Methyllithium oder Methylgrignard-Verbindungen nach dem Fachmann bekannten Standardverfahren, die wässrige Aufarbeitung liefert dann das Keton. Die anschließende Alkylierung mit einem Alkyl oder Alkenyl-Halogenid der Formel T-Hal (Hal = Cl, Br, J, oder Tosylat, Mesylat, Triflat etc.) unter Zusatz einer Base liefert die A-Bausteinfragmente.

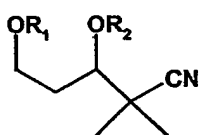
Man kann aber auch direkt zu A gelangen, indem man die Amide der allgemeinen Formel I direkt mit metallorganischen Verbindungen wie z.B. der Lithium-Verbindung Li-CH₂-T umsetzt und anschließend wässrig aufarbeitet.

Die oben beschriebenen Umsetzungen laufen in der Regel glatt und liefern die A-Bausteine in hohen Ausbeuten.

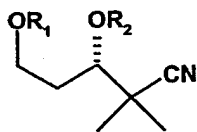
Es bestand daher ein Bedarf nach einem großtechnischen Verfahren, das es erlaubt, ein universell einsetzbares Intermediate für die Herstellung des A-Bausteins bei der Epothilon-Totalsynthese bereitzustellen.

Neben den hohen Ausbeuten bei der Überführung in die A-Bausteine ist die relativ leichte Zugänglichkeit der Verbindungen der allgemeinen Formel I aus relativ billigen Ausgangsmaterialien hervorzuheben. Darüber hinaus sind die erfindungsgemäßen Verbindungen im Gegensatz zu den literaturbekannten Estern und Ketonen lagerstabil und können während einer laufenden Synthesekampagne nach Bedarf umgesetzt werden. Die Verbindungen der allgemeinen Formel I sind zum größten Teil kristalline Feststoffe und lassen sich durch Kristallisation reinigen. Auf diese Weise lassen sich hohe chemische und optische Ausbeuten (e.e. > 98 %) erzielen.

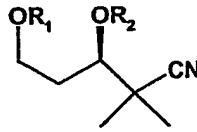
Die Aufgabe der Erfindung wird durch die Bereitstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, Ia, Ib



(I)



(Ia)

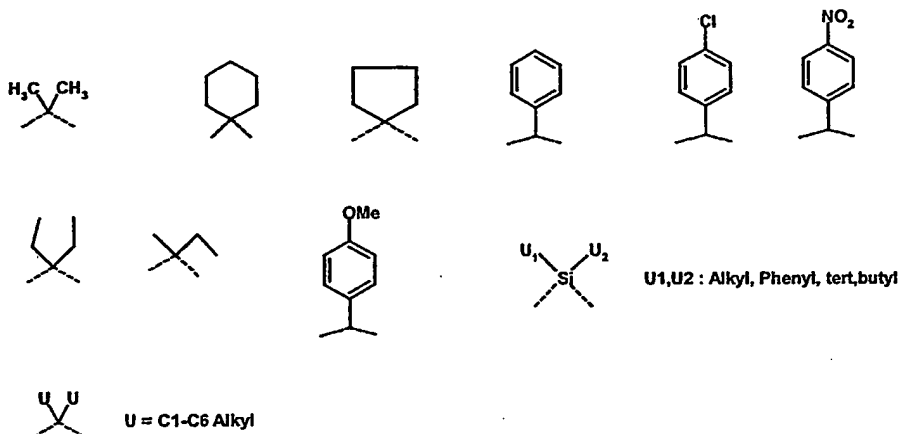


(Ib)

gelöst,

worin R₁, R₂ gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.

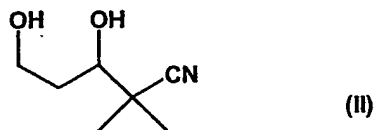


stehen.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen lassen sich insgesamt 4 Varianten angeben :

Variante I (allgemeiner Zugang über Aldolreaktionen)

a) In dem Fall, wo R1 und R2 für eine Ketal-Schutzgruppe stehen, oder R1 = R2 lassen sich Verbindungen der allgemeinen Formel I aus Verbindungen der Formel II, 2,2-Dimethyl-3,5-



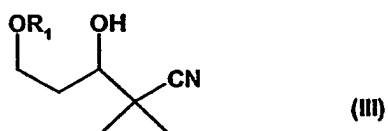
dihydroxy-valero-nitril,

nach den dem Fachmann bekannten Methoden zur Schutzgruppenchemie herstellen, so ist beispielsweise deren Herstellung und Abspaltung bei P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994 beschrieben, sowie in Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984 beschrieben.

b) Im Falle, dass R1 und R2 keine Ketal-Schutzgruppe darstellen aber dennoch gleich oder verschieden sein können, kann die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I

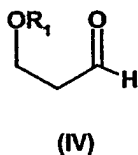
direkt aus Verbindungen der allgemeinen Formel III erfolgen, indem man die Schutzgruppe R2 nach literaturbekannten Methoden einführt.

Verbindungen der allgemeinen Formel II lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel III

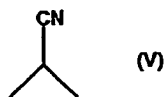


worin R1 für eine Schutzgruppe in der oben angegebenen Bedeutung steht, durch Abspaltung der Schutzgruppe R1 nach dem dem Fachmann bekannten Verfahren der Schutzgruppen-Abspaltung von Alkoholen herstellen (P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994/ Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984) herstellen.

Verbindungen der allgemeinen Formel III lassen sich aus Verbindungen der allgemeinen Formel IV



durch Umsetzung mit der Verbindung der Formel V, 2-Methylproionitril,



in der R1 in der oben angegebenen Bedeutung steht,

in an sich dem Fachmann bekannter Weise durch die Techniken der Aldolkondensation herstellen.

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IV sind aber dem Fachmann bekannt :

R1 = THP in JOC, 1984, 49, 2301-2309

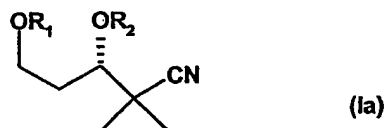
R1 = Benzyl in J. Chem. Soc. Perk. Trans 1, 2000, 2429-2454.

R1 = TBDMS in JOC , 2000, 65, 7456-7467

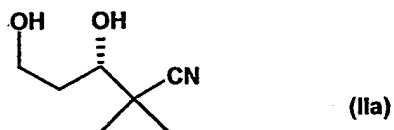
Die Verbindung Formel V, 2-Methylpropionitril, ist Kaufware.

Variante II (Herstellung optisch aktiver Zwischenprodukte der allgemeinen Formel Ia)

Zur Herstellung von optisch aktiven Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

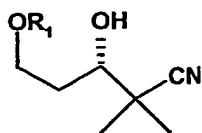


wird in analoger Weise wie unter Variante I beschrieben verfahren. Ausgehend von der optisch aktiven Zwischenstufe der allgemeine Formel IIa und IIIa



werden Verbindungen der allgemeinen Formel Ia hergestellt.

Verbindungen der allgemeinen Formel IIa werden in analoger Weise aus der optisch aktiven Vorstufe der allgemeinen Formel IIIa

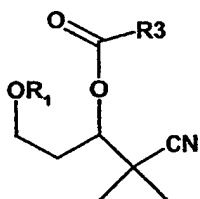


(IIIa)

hergestellt.

Optisch aktive Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa sind wie folgt zugänglich :

1. Trennung der racemischen Verbindung der allgemeinen Formel III an chiraler Phase (Lit.: G. Roussel, P. Piras, Chirabase, Pure and Applied Chemistry, 1993, 65, 235-244), vor allen durch SMB-Technik: A. Seidel-Morgenstern et al. , Chromat. A. 1998, 827/2, 175-191.
2. Indem man ausgehend vom racemischen Alkohol der allgemeinen Formel III Ester der allgemeinen Formel VI

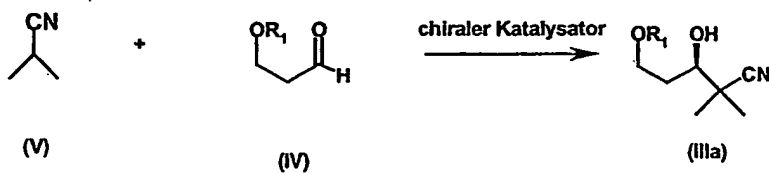


(VI)

worin R3 für ein C1-C6 Alkylgruppe oder ein Allyl- -Phenyl-, oder Benzylgruppe steht, nach dem Fachmann bekannten Verfahren der Veresterung herstellt.

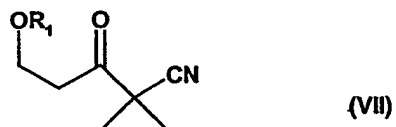
Und diese durch enzymatisch bzw. mikrobiologische Methoden enantioselektiv verseift. Der entstehende Alkohol unterscheidet sich in seinem Rf-Wert deutlich vom eingesetzten Ester, sodass beide bequem voneinander getrennt werden können, z.B. durch Säulenchromatographie.

3. Durch eine mit chiralen Katalysatoren vermittelte Aldolkondensation , indem man Verbindungen der allgemeinen Formel IV und V unter Verwendung von katalytischer, bzw. stöchiometrischer Menge eines chiralen Aldolkatalysators umsetzt :



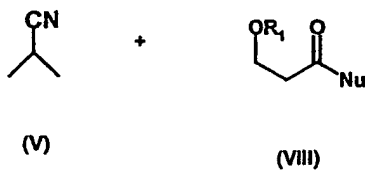
Literatur : siehe z.B. J. Org. Chem. 2000, 65, 7456-7467

4. Indem man eine chirale Reduktion des Ketons der allgemeine Formel VII



nach dem Fachmann bekannten Methoden durchführt. Lit. : Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1987, 109, 5850; Noyori et al., J. Am. Chem. Soc. 1988, 110, 629, R.C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 540-548.

Verbindungen der allgemeinen Formel VII, mit R1 in der oben angegebenen Bedeutung lassen sich durch Umsetzung von Verbindung der Formel V mit Verbindungen der allgemeinen Formel VIII erhalten



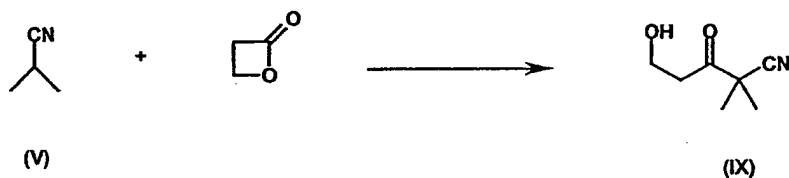
worin Nu für eine Fluchtgruppe wie Cl, Br, Imidazol, -OPh, -O-C₆H₄NO₂, -O-C₁-C₄ Alkyl etc. steht.

Die Umsetzung erfolgt in an sich dem Fachmann bekannter Weise .

Die Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VIII ist in der Literatur beschrieben : J.Med.Chem. 1999, 706-721.

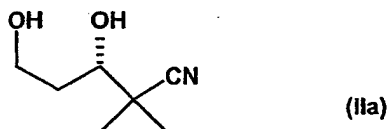
In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, wenn man Verbindungen der allgemeinen Formel VII durch Oxidation aus den racemischen Alkohole der allgemeinen Formel II nach dem dem Fachmann bekannten Methoden der Oxidation herstellt (z.B. Swern-Oxidation, PDC, PCC, etc.)

In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, wenn man Verbindung der Formel V mit Propiolacton zur Verbindung der IX umsetzt



Die Verbindung der Formel IX kann sehr leicht durch Einführung von Schutzgruppen nach den dem Fachmann bekannten Methoden in Verbindungen der allgemeinen Formel VII überführt werden (siehe : P.J. Kocienski in „Protecting Groups“, Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994 beschrieben, sowie in Houben Weyl, 4th. Ed. Vol VI/1b p. 737, Thieme Stuttgart 1984).

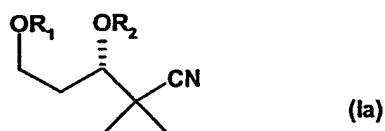
Man kann aber jedoch auch, ausgehend von Verbindungen der Formel IX zu Verbindung der Formel IIa



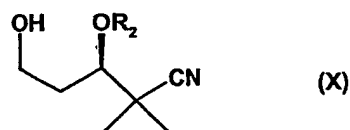
gelangen, indem man die Ketogruppe mit chemischen oder mikrobiologischen Methoden chiral reduziert (z.B. nach : JOC1985, 50, 127 / J.Chem. Soc., Chem. Commun. 1987, 1368).

Variante III

Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

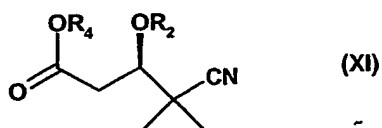


können auch durch Einführung von Schutzgruppen nach literaturbekannten Methoden zur Einführung von Alkoholschutzgruppen aus den Verbindungen allgemeinen Formel X



hergestellt werden (siehe oben angeführte Literatur zu Einführung von Schutzgruppen).

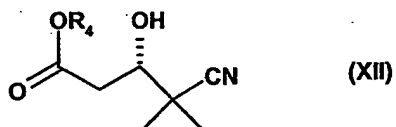
Verbindungen der allgemeinen Formel X können aus Verbindungen der allgemeinen Formel XI



worin R4 für eine Methyl, Ethyl, Benzylgruppe steht,

durch Esterreduktion nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden.

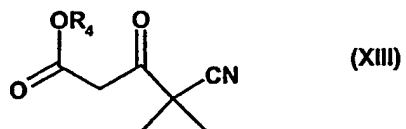
Verbindungen der allgemeinen Formel XI können aus Verbindungen der allgemeinen Formel XII



worin R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe steht,

Durch Einführung der Schutzgruppe R2 nach dem Fachmann bekannten Methoden hergestellt werden (siehe oben).

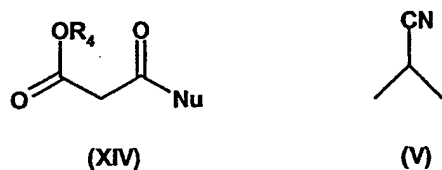
Verbindungen der allgemein Formel XII lassen sich aus β -Ketoestern der allgemeinen



Formel XIII

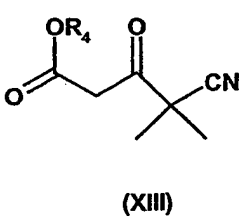
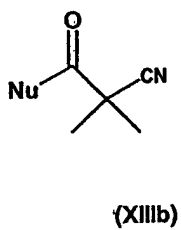
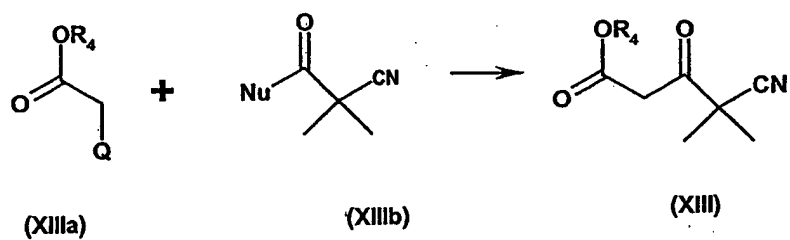
durch Methoden der chiralen Reduktion, (chemisch oder enzymatisch) erhalten.

Verbindungen der allgemeinen Formel XIII werden durch Umsetzung aus Verbindungen der allgemeinen Formel XIV mit Verbindung der Formel V erhalten



Verbindungen der allgemeinen Formel XIV sind literaturbekannt

oder können auch aus der Umsetzung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIa und XIII b erhalten werden



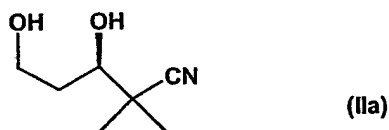
Hierbei steht Nu in der Bedeutung der bereits oben erwähnten Fluchtgruppe, Q steht für ein Wasserstoffatom oder eine COOH-Gruppe. Falls Q ein Wasserstoffatom ist, wird XIIIa mit einer organischen Base wie z.B. LDA deprotoniert und anschließend mit dem aktivierten Säurederivat nach dem dem Fachmann geläufigen Methoden umgesetzt.

Im Falle von Q gleich COOH wird mit den Methoden der Malonsäure-Halbester Kondensation verfahren, wie z.B. in J. Am. Chem. Soc. 1999, 121, 7050-7062, Synth. Commun. 1997, 27, 3227-3234 beschrieben.

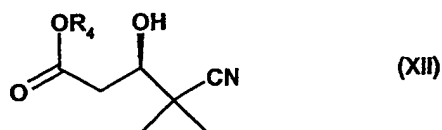
Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIa sind käuflich erhältlich (z.B. Aldrich).

Verbindungen der allgemeinen Formel XIIIb werden wie in R.C. Larock in „Comprehensive Organic Transformations“, VCH Publishers New York 1989, ISBN 0-89573-710-8, Seite 963-964, beschrieben hergestellt.

In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, die Diole der allgemeinen Formel IIa

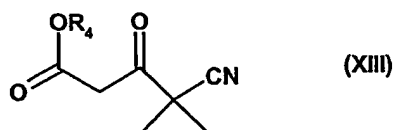


direkt aus den Verbindungen der allgemeinen Formel XII



durch Reduktion der Estergruppe, nach den oben genannten Verfahren durchzuführen.

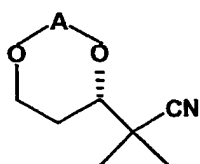
Zur Herstellung von racemischen Diol der allgemeinen Formel II kann auch ausgehend von β -Ketoestern der allgemeinen Formel XIII



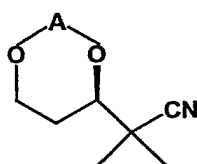
nach den üblichen Methoden zur Reduktion von Estern und Ketonen ausgegangen werden.

Variante IV

In einigen Fällen hat es sich als günstig erwiesen, dass man zur Herstellung der optisch aktiven Diole der allgemeinen Formel IIa eine chromatographische Trennung oder Kristallisation der diastereomeren Ketale der allgemeinen Formeln XIVa und XIVb



(XIVa)

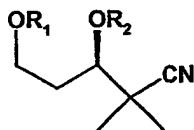


(XIVb)

worin A für den Rest eines optisch aktiven Ketons, wie z.B. (-) Menthon, (-) Kampfer etc. vornimmt, und anschließend die Ketalgruppe nach den dem Fachmann bekannten Methoden der Schutzgruppenchemie abspaltet.

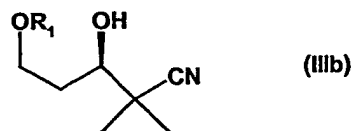
Die Herstellung von diastereomeren 1,3 Diol-Ketalen der allgemeinen Formel XIVa und XIVb erfolgt aus dem racemischen Diol der allgemeinen Form II durch Umsetzung mit chiralen Ketonen nach literaturbekannten Verfahren. Lit.: T. Harada et al., J. Org. Chem. 1992, 57, 1412 – 1421.

Natürlich können auch unter Verwendung spiegelbildlicher Katalysatoren, bzw. anderer Enzymsysteme die entsprechenden enantiomeren Verbindungen der allgemeinen Formel Ib hergestellt werden



(Ib)

Es besteht ebenfalls die Möglichkeit bei Zwischen-Stufen der allgemeinen Formel IIIb



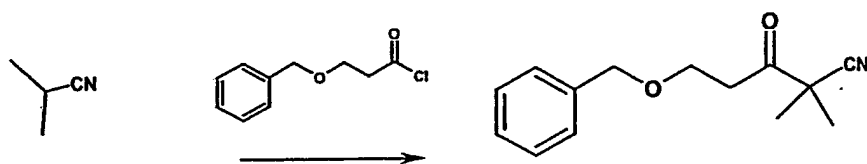
durch Inversion der Hydroxylgruppe nach Mitsunobu (Lit. : Synthesis 1981, 1 - 28) zu den entsprechenden Enantiomeren zu gelangen.

Von denen in der Synthese verwendeten Schutzgruppen R1 und R2 sind die Benzylgruppe, die TBDMS-Gruppe bevorzugt. Im Falle, dass R1, R2 für eine Ketalschutzgruppe steht, ist besonders $-(C(CH_3)_2)-$ bevorzugt.

Von den hier verschiedenen Varianten der Herstellung sind besonders die folgenden Teil-Sequenzen zum Aufbau der achiralen Vorstufen bevorzugt :

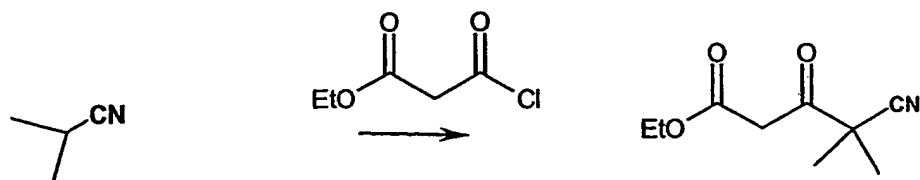
1. Herstellung von Verbindung der allgemeinen Formel VII mit aus Zwischenstufen der allgemeinen Formel V und VIII

R1 = Benzyl, Nu = Cl



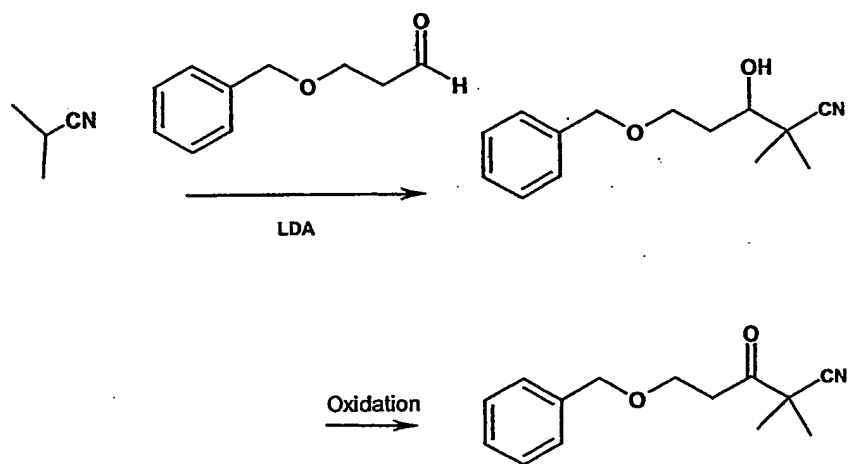
2. Herstellung von Verbindung der allgemeinen Formel XIII aus Verbindungen der allgemeinen Formel V und XIV

R4 = Ethyl, Nu = Cl

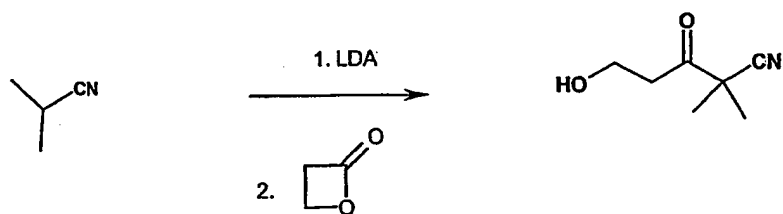


3. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel VII durch Aldolkondensation und nachfolgender Oxidation

R1 = Benzyl, Nu = Cl

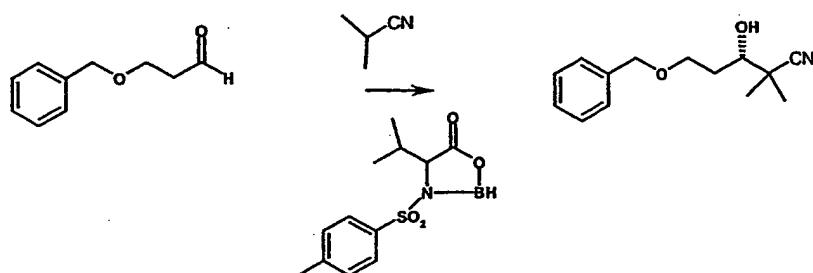


4. Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel IX (mit Y = Dimethylamino)

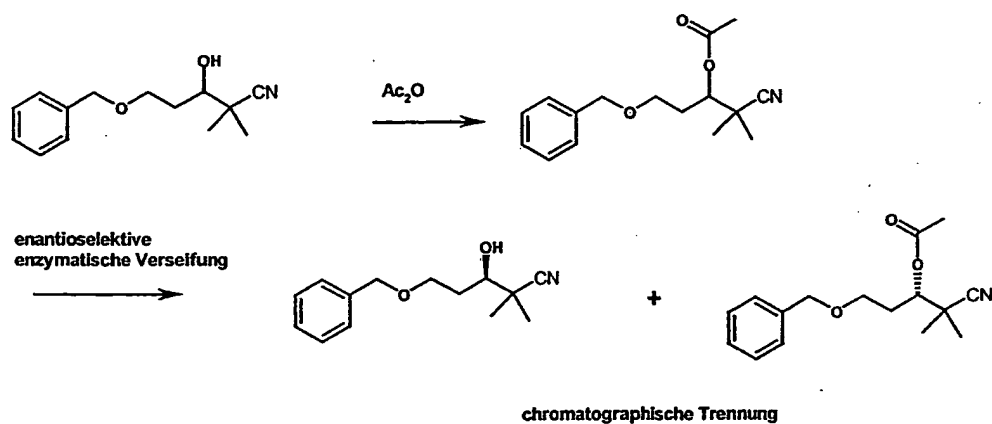


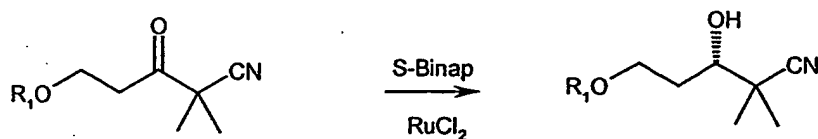
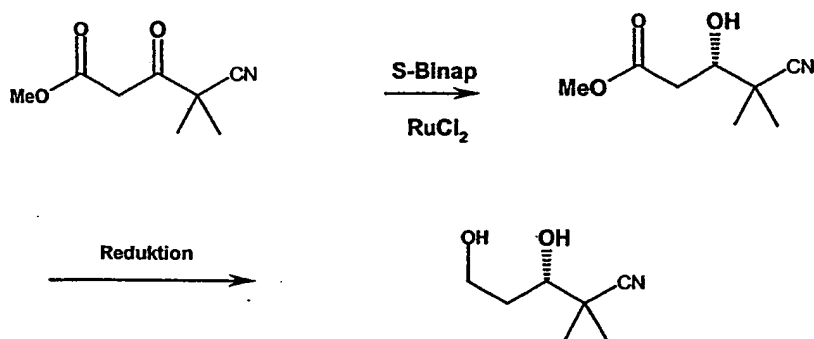
Zur Herstellung chiraler Vorstufen sind besonders die nachfolgend angegebenen Teilschritte bevorzugt :

1. Chirale Aldolkondensation mit chiraalem Katalysator



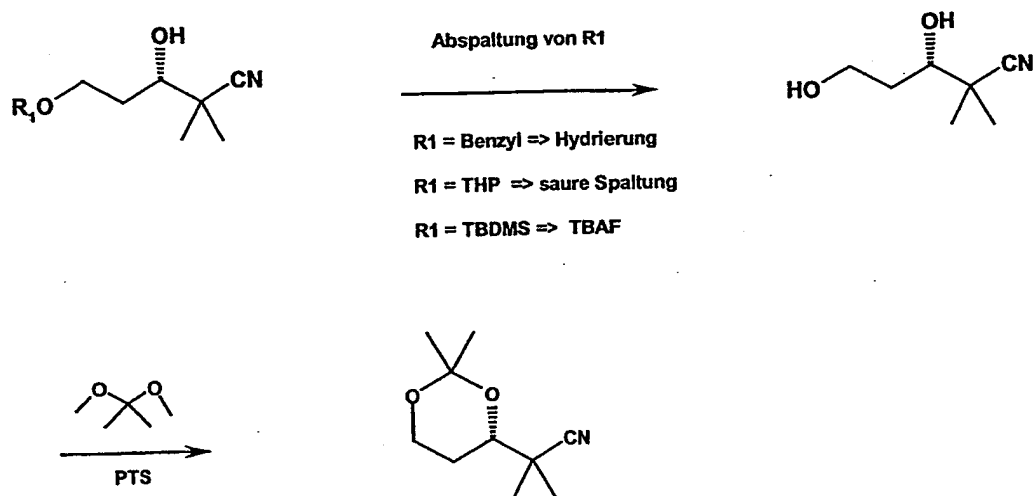
2. Enantioselective Verseifung von einem Acetat mit Hilfe eines Enzyms



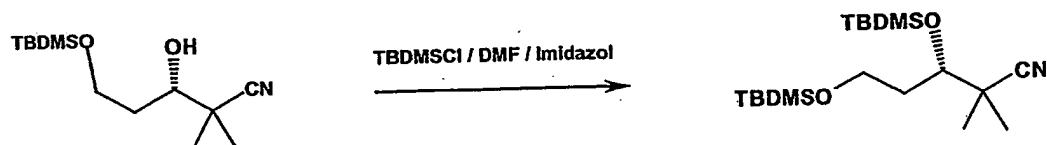
3. Chirale Reduktion eines β -Ketonitils (Noyori-Typ)4. Chirale Reduktion des β -Ketoesters mit nachfolgender Reduktion

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt bevorzugt auf nachfolgend beschriebenen Sequenzen:

1. Herstellung der Aceton-Ketale



2. Herstellung der Di-TBDMS geschützten Verbindung



Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen und Verfahren soll nachfolgend an Ausführungsbeispielen näher erläutert werden.

Beispiel 1:

Beispiel 1a

5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril

Zu einer LDA-Lösung (hergestellt aus 33,64g , (79,17 mmol) n-Butyllithium 15% in Hexan , (1,6M) und 80,1 g (79,17 mmol) , Diisopropylamin) tropft man bei -65°C 5,47 g (79,17 mmol) Isobuttersäurenitril und rührt 20 Minuten bei -65°C . Anschließend wird eine Lösung bestehend aus 10 g (60,9 mmol) 3-Benzyloxy-1-

propanaldehyd in 20 ml THF zugetropft (über 60 min). Die Temperatur wird bei – 65°C gehalten! Dann wird eine Stunde nachgerührt. Nun erwärmt man auf –20°C und tropft eine Lösung aus 20%iger Schwefelsäure zu und lässt die Temperatur auf + 10°C kommen. Dann wird 50 ml MTB-Ether zugegeben und anschließend die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat gewaschen. Zum Schluss wird noch einmal mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum zur Trockene eingengt .
Ausbeute: 13,1 g (92% d.Th.) farbloses Öl.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 72,07 | 8,21 | 6,00 |
| Gef. | 72,34 | 8,43 | 5,85 |

Beispiel 1b

5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-acetoxy-pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 25,6 g (109,7 mmol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1a , 14,43 g (142,64 mmol) Triethylamin und 200 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), gelöst in 128 ml MTB-Ether gibt man bei 0°C 14,56 g (42,64 mmol) Essigsäureanhydrid zu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt die Reaktionsmischung auf 2 l Eiswasser und extrahiert 2 mal mit je 300 ml MTB-Ether. Die vereinigten MTB- Phasen werden einmal mit 300 ml 5%iger Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein.
Ausbeute : 28,82 g (95% d.Th.) , farbloses Öl.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 69,79 | 7,69 | 5,09 |
| Gef. | 69,51 | 8,01 | 4,83 |

Beispiel 1c

5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril

10 g (36,31 mmol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-acetoxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1b werden in eine Pufferlösung, hergestellt aus 0,88 g Kaliumdihydrogenphosphat und 1,82 g Dinatriumhydrogenphosphat in 250 ml Wasser gegeben. Anschließend setzt man 5 g des Enzyms Lipase AYS "Amano" (bezogen von Amano) zu und rührt 24 Stunden bei 40 °C. Der pH-Wert wird durch Zugabe von 2,062 g Dinatriumhydrogenphosphat auf pH = 7 gebracht und anschließend unter HPLC-Verfolgung im Abstand von 12 Stunden unter HPLC Verfolgung solange weitergerührt, bis der Peak des R-Acetates kleiner als 1 Flächen-% ist. Aufarbeitung: Man extrahiert 2 mal mit 200 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient). Es werden mit der 1 Fraktion 4.2 g (45% der Theorie) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(R)-hydroxy-pentan-nitril und mit der 2. Fraktion 4.8 g (48 % d. Theorie) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-acetoxy-pentan-nitril erhalten.

4.8 g (17,5 mmol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-acetoxy-pentan-nitril aus der 2. Fraktion werden in 50 ml Methanol gelöst und mit 1,4 g (35 mmol) NaOH versetzt. Es wird 3 h bei 25°C gerührt, auf 200 ml Wasser gegeben, mit 2 x 200 ml MTB Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute: 4 g (47 % d.Th.) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril als farbloses Öl.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 72,07 | 8,21 | 6,00 |
| Gef. | 71,85 | 8,41 | 5,87 |

Beispiel 1d

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril

Zu 11,13 g (47,70 mmol) 5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1c, gelöst in 110 ml Tetrahydrofuran gibt man 16 g Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle, 20%). Nun hydriert man 7,5 Stunden bei 10 bar und Raumtemperatur . Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt.

Ausbeute: 6,73 g (98 % d,Th,) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,64 | 9,23 | 9,69 |

Beispiel 1e

3(S)-(3,5) Acetondimethylketal -2,2-dimethyl -pentan-nitril

6,73 g (47 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1d werden in 27 ml Acetondimethylketal gelöst und 546

mg Campher-10-Sulfonsäure zugegeben: Man erhitzt 15 Stunden auf 50°C. Man engt im Vakuum zur Trockene ein. Nimmt den Rückstand in 200 ml Methylenchlorid auf und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen .

Ausbeute: 5,55 g , (77 % d,Th,) farbloser kristalliner Feststoff .

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 65,54 | 9,35 | 7,64 |
| Gef. | 65,38 | 9,29 | 7,58 |

Beispiel 2

3(S)- 3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl -pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (20,95 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1d, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, gibt man 7,13g (104,75 mmol) Imidazol und 7,9 g (52,37 mmol) tert-Butyldimethylsilylchlorid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Cyclohexan . Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt .

Ausbeute: 7,39 g , (95 % d,Th,) eines farblosen zähen Öl.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|-------|------|
| Ber. | 61,39 | 11,12 | 3,77 |
| Gef. | 62,00 | 11,30 | 3,80 |

Beispiel 3

3(S)- 3,5-Cyclohexanon-dimethylketal-2,2-dimethyl -pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (20,95 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1f in 30,21 g (0,2095 mol Cyclohexanon-dimethylketal gibt man 10 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 6 Stunden bei 100°C.

Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Ethylacetat. Die organische Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 4,21 g (90 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 69,92 | 9,48 | 6,27 |
| Gef. | 69,81 | 9,62 | 6,15 |

Beispiel 4

3(S)- 3,5-Benzaldehyd-dimethylacetal-2,2-dimethyl -pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (20,95 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1f, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, gibt man 31,9 g (0,2095 mol) Benzaldehyd-dimethylacetal und 50 mg p-Toluolsulfonsäure und rührt 16 Stunden bei 100°C. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Ethylacetat. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute : 4,26g (88 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 69,92 | 9,48 | 6,27 |
| Gef. | 69,81 | 9,62 | 6,15 |

Beispiel 5

3(S)- 3,5-Dichlordiphenylsilan -2,2-dimethyl -pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (20,95 mmol 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 1f, in 20 ml Dimethylformamid gelöst, gibt man 3,14 g (46,09 mmol) Imidazol und 5,83 g (23,05 mmol) Dichlordiphenylsilan und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man auf 200 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml Methylenchlorid. Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt. Ausbeute : 5,76 g (85 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 70,55 | 6,54 | 4,33 |
| Gef. | 70,41 | 6,71 | 4,25 |

Beispiel 6a

5-Tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril

Zu einer LDA-Lösung (hergestellt aus 28,6 g (66,99 mmol) n-Butyllithium 15%ig (1,6 M) und 6,82 g, 66,99 mmol, Disopropylamin) tropft man bei – 65°C 4,62 g (66,99

mmol) Isobuttersäurenitril und rührt 20 Minuten bei -65°C . Anschließend wird eine Lösung bestehend aus 11,47 g (60,9 mmol) 5-Tert-Butyldimethylsilyl-1-propanaldehyd in 20 ml THF zugetropft (über 60 min.). Die Temperatur wird bei -65°C gehalten! Dann wird eine Stunde nachgerührt. Nun erwärmt man auf -20°C und tropft eine Lösung 130 ml 1N Salzsäure zu und lässt die Temperatur auf $+10^{\circ}\text{C}$ kommen. Dann wird 50 ml MTB-Ether zugegeben und anschließend die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und anschließend gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen. Zum Schluss wird noch einmal mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Ausbeute : 13,65 g (87 % d.Th.)

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|-------|------|
| Ber. | 60,65 | 10,57 | 5,44 |
| Gef. | 60,48 | 10,65 | 5,37 |

Beispiel 6b

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (11,65 mmol) 5-Tert-Butyldimethylsilyl -2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 6a, in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst gibt man 12,18 g (46,61 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Hydrat und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über RP-18 -Chromatographie (Laufmittel : Acetonitril/ Wasser-Gradient) gereinigt.

Ausbeute: 1,41 g (85 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,51 | 9,23 | 9,64 |

Beispiel 6c , (-)-Campherketal

3(S)-(3,5) Campherdimethylketal -2,2-dimethyl -pentan-nitril

6,73 g (47 mmol 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 6b werden in 27 ml Methylenchlorid gelöst mit 93 g (1S)-(-)-Campherketal (hergestellt aus (1S)-(-)-Campher , Methanol und p-Toluolsulfonsäure) und 546 mg Campher-10-Sulfonsäure zugegeben . Man erhitzt 15 Stunden am Rückfluss . Man verdünnt den Ansatz in 200 ml Methylenchlorid und wäscht mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung, anschließend mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Der Rückstand wird an chiraler Phase chromatographiert (Laufmittel : Acetonitril/ Wasser-Gradient) gereinigt .

Das erhaltene Öl kristallisiert beim Stehen .

Ausbeute : 10 g , (77 % d,Th,) farbloser kristalliner Feststoff .

Elementaranalysen :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 73,61 | 9,81 | 5,05 |
| Gef. | 73,40 | 9,79 | 5,00 |

Beispiel 6d

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril

Spaltung der Campherketals

13 g (47 mmol) 3(S)-(3,5) Campherdimethylketal -2,2-dimethyl -pentan-nitril der Verbindung aus Beispiel 6c werden in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, man gibt 12,18 g (46,61 mmol) Tetrabutylammoniumfluorid-Hydrat zu und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur; anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über RP-18 -Chromatographie (Laufmittel : Acetonitril/ Wasser-Gradient) gereinigt .

Ausbeute : 5.72 g (85 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,60 | 9,00 | 9,60 |

Beispiel 7

5-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril

und

5-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-3(R)-hydroxy-pentan-nitril

Die Titelverbindung aus Beispiel 1a, 5-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril, wird an chiraler Phase chromatographiert (10 g an Chiralpak AD 20 μ /

Eluent : Hexan / Ethanol 98:2, Wellenlänge : 208nm)

Man erhält :

R-Isomer, Ausbeute : 3,8 g (38 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,59 | 9,31 | 9,71 |

S-Isomer, Ausbeute : 4,1 g (41% d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,61 | 9,27 | 9,69 |

Beispiel 8a

5-tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(R,S)acetoxy -pentan-nitril

Zu 28,24 g (109,7 mmol) 5-tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(R,S)-hydroxy-pentan-nitril, der Titelverbindung aus Beispiel 6a, gibt man 14,43 g (142,64 mmol) Triethylamin und 200 mg 4-Dimethylaminopyridin (DMAP), gelöst in 128 ml MTB-Ether, bei 0°C 14,56 g (142,64 mmol) Essigsäureanhydrid hinzu und rührt 5 Stunden bei Raumtemperatur. Man gießt auf 2 l Eiswasser und extrahiert 2 mal mit je 300 ml MTB-Ether. Die vereinigten MTB-Phasen werden einmal mit 300 ml 5%iger Salzsäure und anschließend mit Wasser gewaschen. Man dampft im Vakuum zur Trockene ein. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute: 31,21 g (95 % d.Th) farbloses Öl.

Elementaranalyse:

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 60,16 | 9,76 | 4,68 |
| Gef. | 60,02 | 9,85 | 4,59 |

Beispiel 8b

5-tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(S)hydroxy -pentan-nitril

10 g (33,39 mmol) 5- tert-Butyldimethylsilyl -2,2-dimethyl-3(R,S)-acetoxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 8a werden in eine Pufferlösung, hergestellt aus 0,88 g Kaliumdihydrogenphosphat und 1,82 g Dinatriumhydrogenphosphat in 250ml Wasser gegeben. Anschließend setzt man 5 g des Enzyms Lipase AYS "Amano" (bezogen von Amano) zu und rührt 42,5 Stunden bei Raumtemperatur. Der pH-Wert

wird durch Zugabe von 2,062 g Dinatriumhydrogenphosphat auf pH = 7 gebracht und anschließend 44,5 Stunden weitergerührt. Aufarbeitung : Man extrahiert 3 mal mit 200 ml Ethylacetat . Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Es werden 3.8 g (45%) 5-tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(R)-hydroxy -pentan-nitril und 4.8 g (48%) 5- tert-Butyldimethylsilyl -2,2-dimethyl-3(S)-acetoxypentan-nitril erhalten.

4.8 g (16 mmol) 5- tert-Butyldimethylsilyl -2,2-dimethyl-3(S)-acetoxypentan-nitril werden in 50 ml Ethanol gelöst und mit 1,28 g NaOH (32 mmol) versetzt. Es wird 3 h bei 25°C gerührt, auf 200 ml Wasser gegeben, mit 2 x 200 ml MTB Ether extrahiert, über Natriumsulfat getrocknet und eingeeengt.

Ausbeute : 3,43 g (40 % d.Th.)

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|-------|------|
| Ber. | 60,65 | 10,57 | 5,44 |
| Gef. | 60,54 | 10,64 | 5,37 |

Beispiel 8c

3(S)- 3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl -pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (11,65 mmol) 5-tert-Butyldimethylsilyl -2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 8b, in 10 ml Dimethylformamid gelöst , gibt man 2,37 g (34,95 mmol) Imidazol und 2,63 g (17,47 mmol) tert.-Butyldimethylsilylchlorid und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Die Lösung gießt man auf 100 ml Wasser und extrahiert 2 mal mit je 50 ml MTB-Ether . Die organischen Phasen werden vereinigt und im Vakuum zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt.

Ausbeute : 4,11 g (95 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|-------|------|
| Ber. | 61,39 | 11,12 | 3,77 |
| Gef. | 61,31 | 11,25 | 3,64 |

Beispiel 9

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril

Zu einer Lösung aus 3 g (11,65 mmol) 5-Tert-Butyldimethylsilyl-2,2-dimethyl-3(S)hydroxy -pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 8b , in 40 ml Tetrahydrofuran gelöst, gibt man 12,18 g (46,61 mmol Tetrabutylammoniumfluorid-Hydrat und rührt 16 Stunden bei Raumtemperatur. Anschließend wird im Vakuum zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird über RP-18 -Chromatographie (Laufmittel : Acetonitril/ Wasser-Gradient) gereinigt .

Ausbeute : 1,41 g (85 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,61 | 9,23 | 9,69 |

Beispiel 10a

5-Benzyloxy-2,2-dimethyl-3-keto-pentan-nitril

Zu einer LDA-Lösung (hergestellt aus 33,64 g (79,17 mmol) n-Butyllithium (15%ig. , 1.6M) und 80,1 g (79,17 mmol) Diisopropylamin) tropft man bei – 65°C 5,47 g (79,17 mmol) Isobuttersäurenitril und rührt 20 Minuten bei – 65°C. Anschließend wird

eine Lösung bestehend aus 14,29 g (71,97 mmol) 3-Benzoyloxy-1-propionsäurechlorid in 20 ml THF zugetropft (60 min.). Die Temperatur wird bei – 65°C gehalten! Dann wird eine Stunde nachgerührt . Man erwärmt auf – 2 0°C und tropft eine Lösung aus 20%iger Schwefelsäure zu und lässt die Temperatur auf + 10°C kommen . Dann wird 50 ml MTB-Ether zugegeben und anschließend die organische Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser und anschließend mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen . Zum Schluss wird noch einmal mit Wasser gewaschen und dann im Vakuum zur Trockene eingengt. Der Rückstand wird über Flash-Chromatographie an Kieselgel (Hexan / MTB-Ether) gereinigt .

Ausbeute : 14,15 g (85% d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N | O |
|------|-------|------|------|-------|
| Ber. | 72,70 | 7,41 | 6,06 | 13,83 |
| Gef. | 72,54 | 7,58 | 5,87 | |

Beispiel 10b

5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-keto-pentan-nitril

Zu 10 g (43,23 mmol) 5-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-3-keto -pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 10a , gelöst in 100ml Methanol gibt man 3 g Pearlman-Katalysator ($\text{Pd}(\text{OH})_2$ auf Kohle , 20%). Nun hydriert man 7,5 Stunden bei 10 bar und Raumtemperatur. Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt.

Ausbeute : 5,98 g (98% d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 59,56 | 7,85 | 9,92 |

| | | | |
|------|-------|------|------|
| Gef. | 59,47 | 7,94 | 9,85 |
|------|-------|------|------|

Beispiel 10c

3(S),5-Dihydroxy-2,2-dimethyl-pentan-nitril

5 g (35,41 mmol) 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3-Keto -pentan-nitril der Titelverbindung aus Beispiel 10b , werden mit einem Katalysator (hergestellt aus 233 mg $\text{RuCl}_2(\text{Ph})_2$ und 626 mg R-BINAP nach R.Selke , Angew.Chem. 1998 , 110, pp.1927-1930), hydriert (bei 40°C und 100 bar) . Es wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockene eingengt.

Ausbeute : 4,96 g (98 % d.Th.) eines farblosen zähen Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H | N |
|------|-------|------|------|
| Ber. | 58,72 | 9,15 | 9,78 |
| Gef. | 58,65 | 9,26 | 9,71 |

Beispiel 11

S-3-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-3-methyl-butan-2-on

Zu 3,26 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e , 3(S)-(3,5) Acetondimethylketal -2,2-dimethyl -pentan-nitril, gelöst in 5 ml Diethylether werden bei – 20°C 35,6 ml Methyllithium-Lithiumbromid-Komplex (1,5 M in Diethylether) getropft. Anschließend wird 30 min. bei – 20°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt . Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Ausbeute : 2,77 g (78 % d.Th.) eines Öls.

Elementaranalyse :

| | C | H |
|------|-------|-------|
| Ber. | 65,97 | 10,07 |
| Gef. | 65,84 | 10,19 |

Beispiel 12

S-1,3-Bis-(tert-butyl-dimethyl-silanyloxy)-4,4-dimethyl-pentan-5-on

Zu 5 g (13,45 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 2, 3(S)- 3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2-dimethyl -pentan-nitril, gelöst in 5 ml Diethylether werden bei – 20°C 40,35 ml Lithiumethylat (1M Lsg. in THF) getropft . Anschließend wird 30 min. bei – 20°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient) .

Ausbeute : 4,06 g (75% d.Th.) eines Öls

Elementaranalyse :

| | C | H |
|------|-------|-------|
| Ber. | 62,63 | 11,51 |
| Gef. | 62,51 | 11,64 |

Beispiel 13

S-2-(2,2-Dimethyl-[1,3]dioxan-4-yl)-2-methyl-heptan-3-on

3,26 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e, 3(S)-(3,5)

Acetondimethylketal -2,2-dimethyl-pentan-nitril, gelöst in 5 ml THF werden bei – 65°C 34 ml n-Butyllithium 15%ig (1,6 M in Hexan) zugetropft. Anschließend wird 5 Stunden bei – 65°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Ausbeute : 4,13g (96% d.Th.) eines Öls

Elementaranalyse :

| | C | H |
|------|-------|-------|
| Ber. | 69,38 | 10,81 |
| Gef. | 69,27 | 10,96 |

Beispiel 14

(4S)-4-(2-Methyl-3-oxo-hept-6-ene-2-yl)-2,2-dimethyl-(1,3)dioxane

Zu 3,26 g (17,79 mmol) der Titelverbindung aus Beispiel 1e, 3(S)-(3,5)

Acetondimethylketal -2,2-dimethyl-pentan-nitril, gelöst in 5 ml Diethylether werden bei – 90°C 50 ml 3-Butenyllithium Lsg. (hergestellt aus 4-Bromo-1-butene und Lithium Draht oder tert-Butyllithium, nach J.Org.Chem, vol 56 No. 21, pp. 6094-6103 (1991) oder J.Chem.Soc. Perkin Trans. I pp. 2937 (1988)) zugetropft. Anschließend wird 17 Stunden bei – 90°C gerührt und dann auf Raumtemperatur erwärmt. Man rührt über Nacht bei Raumtemperatur 17 Stunden. Man gibt 10 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zu und rührt 6 Stunden bei Raumtemperatur. Die organische Phase wird abgetrennt und 2 mal mit Wasser gewaschen. Die organische Phase wird im Vakuum zur Trockene eingeeengt. Die Reinigung erfolgt durch Chromatographie an Kieselgel (Hexan/Ethylacetat-Gradient).

Ausbeute : 2,74g (70 % d.Th.) eines farbloses Öls.

Elementaranalyse :

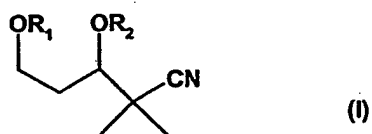
| | C | H |
|------|-------|-------|
| Ber. | 69,96 | 10,06 |
| Gef. | 69,90 | 10,00 |

Abkürzungen der verwendeten Ether-Schutzgruppen:

| | | |
|-------|---|---------------------------|
| TES | = | Triethylsilyl |
| TMS | = | Trimethylsilyl |
| TIP | = | Triisopropyl |
| TBDPS | = | tert-Butyl-dimethylsilyl |
| MEM | = | Methylethoxymethyl |
| MOM | = | Methyloxymethyl |
| THP | = | Tetrahydropyranyl-(ether) |

Patentansprüche

1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

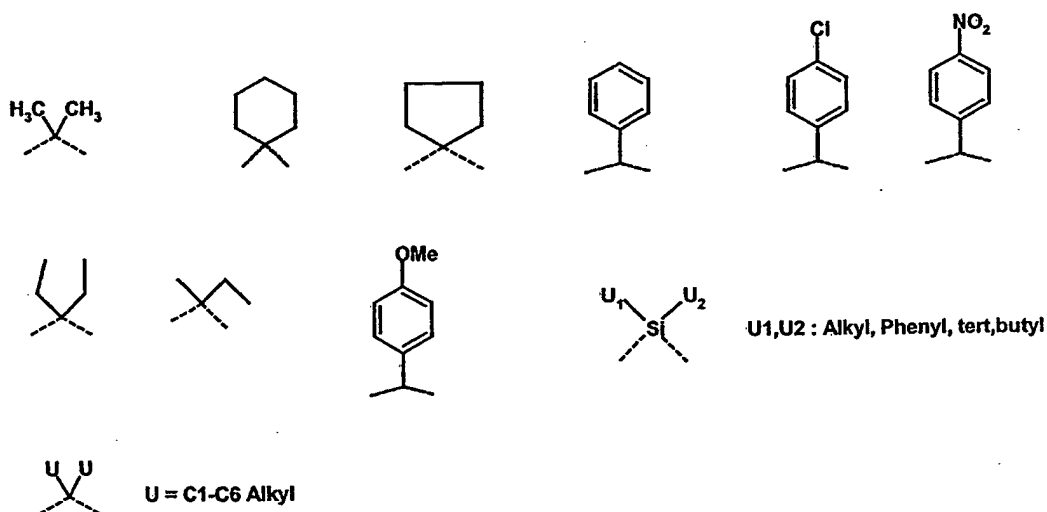


worin

R1, R2

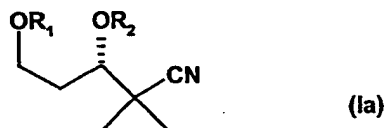
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



stehen.

2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia

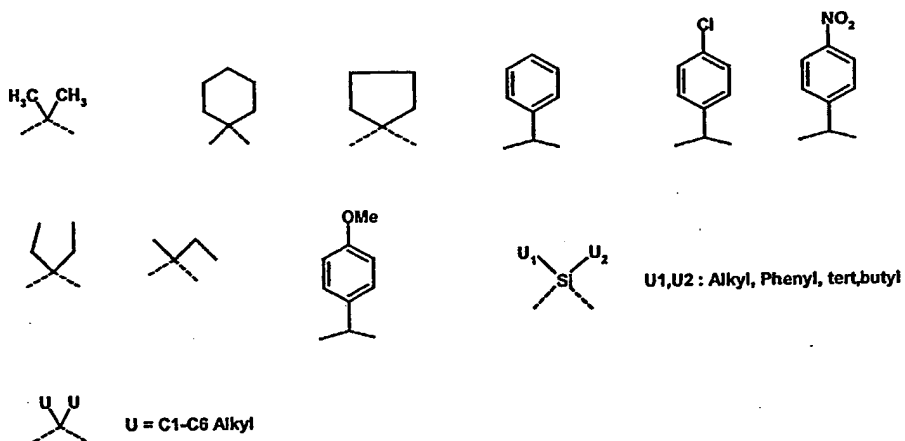


worin

R1, R2

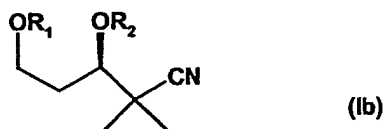
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



stehen.

3. Verbindungen der allgemeinen Formel Ib

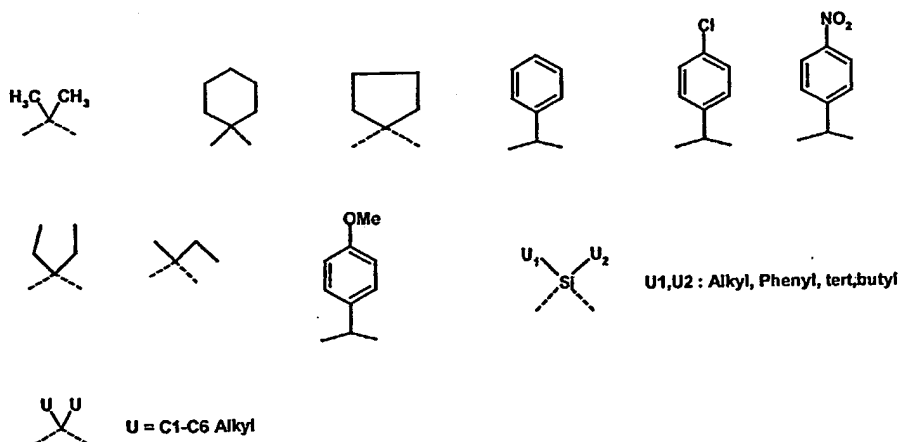


worin

R1, R2

gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

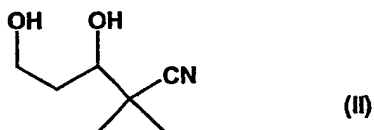
oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



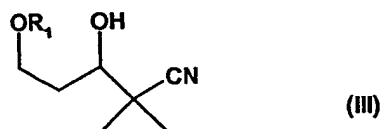
stehen.

4. Verbindungen der Formel II,

2,2-Dimethyl-3,5-dihydroxy-valeronitril und Isomere



5. Verbindungen gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol S ist.
6. Verbindungen gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.
7. Verbindungen der allgemeinen Formel III

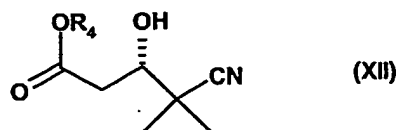


worin

R1 für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

steht.

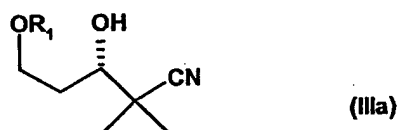
8. Verbindungen gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol S ist.
9. Verbindungen gemäß Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.
10. Verbindungen der allgemeinen Formel XII



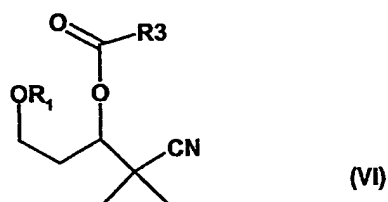
worin

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe steht

11. Verbindungen gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Konfiguration am C-Atom des sekundären Alkohol R ist.
12. Verwendung der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 11 zur Synthese von natürlichen und synthetischen Epothilonen.
13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man ausgehend von Verbindungen gemäß Anspruch 4 bis 6 die Alkoholgruppen mit den Schutzgruppen R1 und R2 schützt.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Schutzgruppen R1 und R1 das Acetonketal und die TBDMS-gruppe darstellen.
15. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa



dadurch gekennzeichnet, dass man einen racemischen Ester der allgemeinen Formel VI



worin

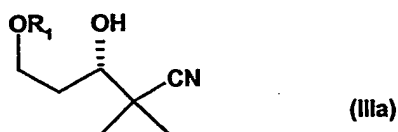
R1 für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,
 R3 für ein C1-C6 Alkylgruppe oder ein Allyl-, -Phenyl-, oder Benzylgruppe

stehen

mittels enzymatischer Verseifung enantioselektiv verseift.

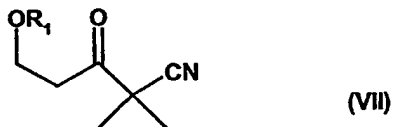
16. Verfahren gemäß Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, dass das zur Verseifung verwendete Enzym Lipase Amano AY ist

17. Verfahren zur Herstellung optisch aktiver Verbindungen der allgemeinen Formel IIIa



worin

R1 für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl, dadurch gekennzeichnet, dass man ausgehend von Verbindungen der Formel VII

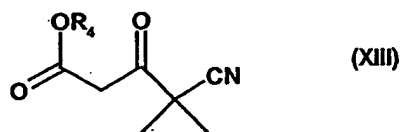


eine chirale Reduktion der Ketogruppe vornimmt.

18. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die chirale Reduktion der Ketogruppe durch katalytische Hydrierung mit einem Noyori-Typ-Katalysator vorgenommen wird.

19. Verfahren gemäß Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, dass die chirale Reduktion der Ketogruppe durch enzymatische Reduktion vorgenommen wird.

20. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel XIII

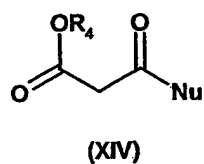


worin

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe

steht

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel XIV



worin

R4 für eine C1-C6 Alkyl, Methyl, Ethyl, tert. Butyl, Phenyl oder Benzylgruppe

Nu für eine Fluchtgruppe wie Cl, Br, Imidazol, -OPh, -O-C6H4NO2, -O-C1-C4 Alkyl

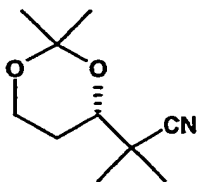
steht

mit einer Verbindung der Formel V

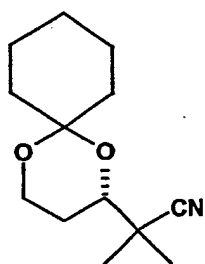


umsetzt.

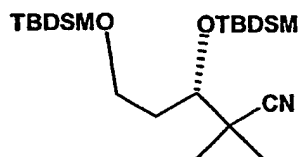
21. 3(S)-3,5-Acetondimethyldetal-2,2,-dimethyl-pentan-nitril



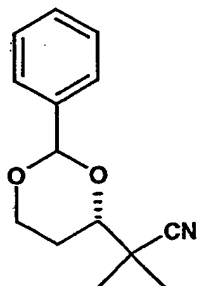
22. 3(S)-3,5-Benzaldehyd-dimethylacetal-2,2,-dimethyl-pentan-nitril



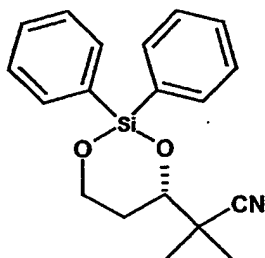
23. 3(S)-3,5-Di-tert.-butyldimethylsilyloxy-2,2,-dimethyl-pentan-nitril



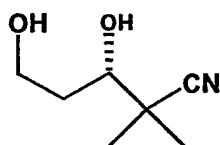
24. 3,5-Benzaldehyd-dimethylacetal-2,2-dimethyl-pentan-nitril



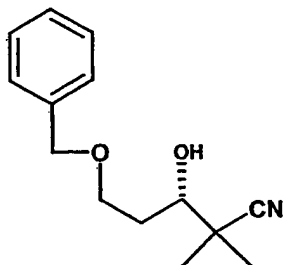
25. 3,5-Diphenylsilan-2,2-dimethyl-pentan-nitril.



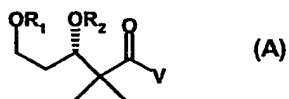
26. 5-Hydroxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril.



27. 5-Benzoyloxy-2,2-dimethyl-3(S)-hydroxy-pentan-nitril.



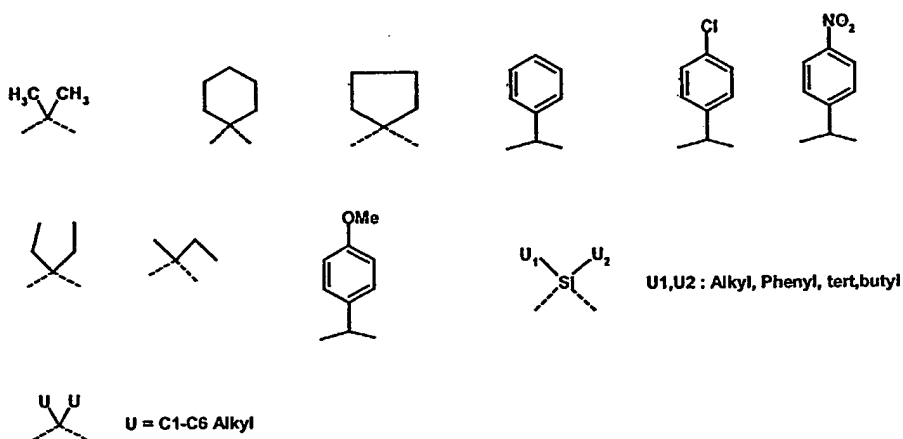
28. Verfahren zur Herstellung von Ketonen der allgemeinen Formel A



worin R1,R2

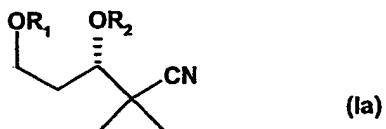
gleich oder verschieden sein können und unabhängig voneinander für eine Alkoholschutzgruppe wie z.B. Benzyl, 4-Methoxybenzyl, 3,4-Dimethoxybenzyl, THP, TBDMS, TMS, TES, TIP, TBDPS, MEM, MOM, Allyl, Trityl,

oder im Falle wenn R1 und R2 verbrückt sind für eine Ketalschutzgruppe wie z.B.



V für eine C1-C5 Alkyl oder Alkenyl-Rest steht

dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



mit Verbindungen der allgemeinen Formel B

M-V (B)

worin M für Li oder MgCl, MgBr, oder MgJ steht

umsetzt

und anschließend unter wässriger Hydrolyse aufarbeitet.

29. Verfahren gemäß Anspruch 28, dadurch gekennzeichnet, dass Verbindungen der allgemeinen Formel M-V bevorzugt für
MeLi, EtLi, Propyl-Li, BuLi, $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-Li}$
stehen
30. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 zur Herstellung von Epothilon- oder Epothilonderivaten.
31. Verwendung der Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder der allgemeinen Formel Ia nach Anspruch 2 oder der allgemeinen Formel Ib nach Anspruch 3 oder der allgemeinen Formel II nach Anspruch 4 oder der allgemeinen Formel III nach Anspruch 7 oder der allgemeinen Formel XII nach Anspruch 10 zur Herstellung von Epothilonen oder Epothilonderivaten.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 02/08730

| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 C07C255/16 C07D319/06 C07F7/18 C07C253/30 C07D301/02 | | |
|---|--|--|
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC | | |
| B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07C C07D C07F | | |
| Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched | | |
| Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | WO 00 58254 A (UNIV KANSAS) 5 October 2000 (2000-10-05) cited in the application page 8; figure 1 page 11; figures 2,3 | 1-7, 12-14, 21-27, 30,31 |
| A | SCHINZER D ET AL: "CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, VCH PUBLISHERS, US" CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, VCH PUBLISHERS, US, vol. 2, no. 11, 1996, pages 1477-1482, XP002095724 ISSN: 0947-6539 page 1478; figure 4 | 1-7, 21-25, 27, 30, 31 |
| -/-- | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex. | | |
| * Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *&* document member of the same patent family | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report |
| 30 October 2002 | | 26/11/2002 |
| Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016 | | Authorized officer Österle, C |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int lional Application No

PCT/EP 02/08730

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------------------|
| A | SCHINZER D ET AL: "ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE" ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, vol. 109, no. 5, 1997, pages 543-544, XP002095720 ISSN: 0044-8249 *Verbindung 2* figure 2 ----- | 1-6, 12-14, 21-25, 30,31 |
| A | JOHANN MULZER ET AL: "Total Syntheses of Epothilones B and D" J. ORG. CHEM., vol. 65, no. 22, 2000, pages 7456-7467, XP002218886 cited in the application figure 5 ----- | 1-7, 21-25, 27,30,31 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

- information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/08730

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|----------------------------|--------------------------|
| WO 0058254 | A | 05-10-2000 | US 6211412 B1 03-04-2001 |
| | | AU 3771100 A | 16-10-2000 |
| | | WO 0058254 A1 | 05-10-2000 |
| | | US 6457303 B1 | 01-10-2002 |
| <hr/> | | | |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int'l. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08730

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07C255/16 C07D319/06 C07F7/18 C07C253/30 C07D301/02

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07C C07D C07F

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|--|-----------------------------------|
| A | WO 00 58254 A (UNIV KANSAS) 5. Oktober 2000 (2000-10-05) in der Anmeldung erwähnt Seite 8; Abbildung 1 Seite 11; Abbildungen 2,3 --- | 1-7, 12-14, 21-27, 30,31 |
| A | SCHINZER D ET AL: "CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, VCH PUBLISHERS, US" CHEMISTRY - A EUROPEAN JOURNAL, VCH PUBLISHERS, US, Bd. 2, Nr. 11, 1996, Seiten 1477-1482, XP002095724 ISSN: 0947-6539 Seite 1478; Abbildung 4 ----- -/- | 1-7, 21-25, 27,30,31 |

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

A Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

E älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

L Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

O Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

P Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

T Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

X Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

Y Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30. Oktober 2002

Absenddatum des internationalen Recherchenberichts

26/11/2002

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Österle, C

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08730

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

| Kategorie* | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile | Betr. Anspruch Nr. |
|------------|---|-----------------------------------|
| A | SCHINZER D ET AL: "ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE" ANGEWANDTE CHEMIE, VCH VERLAGSGESELLSCHAFT, WEINHEIM, DE, Bd. 109, Nr. 5, 1997, Seiten 543-544, XP002095720 ISSN: 0044-8249 *Verbindung 2* Abbildung 2 | 1-6, 12-14, 21-25, 30,31 |
| A | JOHANN MULZER ET AL: "Total Syntheses of Epothilones B and D" J. ORG. CHEM., Bd. 65, Nr. 22, 2000, Seiten 7456-7467, XP002218886 in der Anmeldung erwähnt Abbildung 5 | 1-7, 21-25, 27,30,31 |

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 02/08730

| Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument | Datum der Veröffentlichung | Mitglied(er) der Patentfamilie | Datum der Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| WO 0058254 A | 05-10-2000 | US 6211412 B1 | 03-04-2001 |
| | | AU 3771100 A | 16-10-2000 |
| | | WO 0058254 A1 | 05-10-2000 |
| | | US 6457303 B1 | 01-10-2002 |

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.